Aus der I. Inneren Abteilung des
Städtihscen Krankenhauses Neukölln
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Holldack

Krebsmorbidität bei perniziöser Anämie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christiane Lange
aus Deutsch-Eylau / Westpreußen

1968

Aus der I. Inneren Abteilung des
Städtihscen Krankenhauses Neukölln
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Holldack

Krebsmorbidität bei perniziöser Anämie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christiane Lange
aus Deutsch-Eylau / Westpreußen

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Priv.Doz.Dr.med. Irene B o l l

Korreferent: Professor Dr.med.Dr.rer.nat. Günter F u c h s

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. Juni 1968

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552705_0011

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methode	9
III.	Statistische Bearbeitung	22
IV.	Besprechung der Ergebnisse	30
V.	Zusammenfassung	35
VI.	Literaturverzeichnis	36

I. Einleitung

Bei jahrelanger Kontrolle von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen fiel auf, daß in der großen Gruppe von Kranken mit perniziöser Anämie selten Magencarcinome beobachtet wurden. Im medizinischen Schrifttum über die perniziöse Anämie findet man immer wieder, daß diese Kranken geradezu für den Magenkrebs prädestiniert seien und daß sie deshalb einer genauen, dauernden Kontrolle bedürften.

Seit VAN DER VELDEN (52) 1879 als erster den Zusammenhang zwischen chronisch-atrophischer Gastritis, Achylie und der Entstehung eines Magencarcinoms feststellte, wurde in den meisten Veröffentlichungen diese Auffassung vertreten und durch ein unterschiedlich großes Zahlenmaterial zu belegen versucht:

1903 beschrieb RINK ((44), zit. bei RAMBACH (42)) als erster speziell die perniziöse Anämie als einen günstigen Boden für die spätere Magenkrebsentwicklung.

1923 legten GIFFIN und BOWLER ((19), zit. bei NORCROSS (39)) 628 Fälle von perniziöser Anämie vor, unter denen aber nur 1 Magencarcinom (0,16%) aufgetreten war.

1926 betonten MORAWITZ und DENNECKE (35) in der 2. Auflage des Handbuches für Innere Medizin den ursächlichen Zusammenhang zwischen der perniziösen Anämie und dem Carcinom des Magens.

1931 erschien von STRANDELL ((49), zit. bei NORCROSS (39)) eine Arbeit über 117 Perniziosakranke mit 2 Magencarcinomen (1,71%).

1933 berichteten CONNER und BIRKELAND ((11), zit. bei NORCROSS (39)), daß ihre 658 Patienten mit Morbus BIERMER 4 Magencarcinome aufwiesen (0,66%).

1933 publizierte WILKINSON (54) eine Fallsammlung von 2 Magencarcinomen unter 370 Patienten mit perniziöser Anämie (0,05%). 1949 berichtete er im LANCET (55), daß sich die Zahl seiner Perniziosapatienten nunmehr auf 1532 erhöht habe. Davon seien 301 verstorben, darunter

38 an Magencarcinomen. Diese Zahl entspräche 2,48%, bezogen auf sämtliche beobachtete perniziöse Anämien.

1934 diagnostizierte BROWN ((10), zit. bei NORCROSS (39)) 1 Magencarcinom unter 151 Perniziosakranken (0,66%). 1936 berichteten MURPHY und HOWARD ((38), zit. bei NORCROSS (39)) von 440 Fällen perniziöser Anämie mit 4 gleichzeitig bestehenden Magencarcinomen (0,90%).

1936 erschien von RAMBACH (42) eine sehr ausführliche Arbeit nach 11.849 Sektionsprotokollen der Jahre 1926 bis 1935 aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig. Darin fanden sich 641 Magencarcinome, 48 sicher und 2 unsicher diagnostizierte perniziöse Anämien. Unter diesen Anämien waren 6 mit einem Magencarcinom vergesellschaftet (12,00%), bei 5 weiteren Perniziosakranken waren benigne Magenpolypen aufgetreten. Danach vertrag RAMBACH die Theorie, die chronische Gastritis mit der absoluten Achylie schaffe auf Grund der Achylie den Boden für die perniziöse Anämie und durch ihren chronisch-entzündlichen Verlauf die Möglichkeit der malignen Entartung.

1937 beschrieben HELD und GOLDBLOOM (23) einen Fall einer Anaemia perniciosa, bei dem sich später ein Magencarcinom entwickelte. Die beiden Autoren halten das gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen für rein zufällig, eine Meinung, die sie nahezu als einzige im Schrifttum vertreten.

1938 äußerte KONJETZNY (34) in seinem Buch über den Magenkrebs die Meinung, daß der klinische Begriff der Achylie mit dem pathologisch-anatomischen der progressiven Gastritis atrophicans zusammenfalle, die als Vorläufer der perniziösen Anämie und des Magencarcinoms anzusehen sei.

1939 zeigten JENNERs (31) Perniziosakranke einen höheren Magenkrebsbefall; es entfielen nämlich auf 181 perniziöse Anämien 8 Magencarcinome, das sind 4,42 %.

1942 beobachteten DOERING und EUSTERMAN (14) unter 1041 Anämien 17 Magenneoplasien (1,63%).

1943 machten in JANKELSONs (29) 100 Perniziosafällen die Magencarcinome 4,00% aus.

In der neueren Literatur läßt sich ein Ansteigen in der Magenkrebshäufigkeit feststellen:

1945 bis 1947 fanden KAPLAN und RIGLER in einem Kollektiv von 293 Anämiekranken (43) 36 Magencarcinome (12,30%) und bei 259 Patienten mit perniziöser Anämie (33) 18 mit einem Magencarcinom (6,90%).

1946 berechnete BÖTTNER (4) aus 25 Jahrgängen von Marburger Sektionsberichten, in denen er 49 perniziöse Anämien gefunden hatte, einen Magenkrebsbefall von 6,10%. Er machte für die entgültige maligne Entartung zweierlei verantwortlich: Leber-bzw. nicht beim Namen genannte Handelspräparate als Carcinogene und die durch die Chronizität des Magenleidens bedingten Regenerationsvorgänge an der Magenschleimhaut.

1947 überblickte KADE (32) insgesamt 417 Perniziosa-Kranke, darunter 21 (5,04%) mit einem Carcinom, 23 (5,50%) mit Polypen des Magens. Außerdem stellte er 7 andere Neoplasien fest. Damit betrug der Anteil der Magencarcinome am Gesamtkrebsbefall 75,00%. Im Vergleich zu über 40.000 Sektionen mit 21,2% Magenkrebsfällen unter insgesamt 20,3% Krebstodesfällen zeigten also die Kranken mit perniziöser Anämie 2/3 mehr Magenkrebse. KADEs Beobachtungsdauer der perniziösen Anämie betrug zwischen 1 und 14 Jahren. Bis zur Krebsentwicklung vergingen durchschnittlich 5,5 Jahre. So glaubte er, daß wenigstens 2 Jahrzehnte Beobachtung notwendig seien, damit man den tatsächlichen durchschnittlichen Krebsbefall berechnen könne.

1948 hatte BOURNE (9) bei 15 Patienten mit Morbus BIERMER 3 Magencarcinome (20,00%) zu verzeichnen. Er führte dazu aus: "... Die Patienten, die ein Carcinom ent-

wickelten, waren alle über 65 Jahre alt und waren 10 Jahre oder mehr behandelt worden. Man kann erwarten, daß mit steigendem Lebensalter abnorme Mägen zunehmend die Neigung zu malignen Veränderungen zeigen; und die Lebertherapie, die die Patienten länger am Leben hält, mag die Disposition zu dieser Art des Carcinoms schaffen, - wenn Leber nicht ein Carcinogen ist. ..."

1950 veröffentlichten VIDEBAEK und MOSBECH (37) einen Bericht über die Mortalität und das Auftreten von Magencarcinomen und Carcinomen anderer Lokalisation unter 301 Kranken mit perniziöser Anämie. Sie beobachteten: 15 Magencarcinome (4,99%), jeweils 1 Carcinom der Leber, des Dickdarms, der Gebärmutter, der Schilddrüse, der Brustdrüse, der Vorsteherdrüse, d.h. 6 Carcinome anderer Lokalisation (2,00%). Durch den Vergleich mit der Kopenhagener Bevölkerung von 1935 bewiesen sie eine statistische Häufung der Magencarcinome. Es waren 1,70% Magencarcinome zu erwarten gewesen.

1950 untersuchten STATE und seine Mitarbeiter (48) Patienten mit Anacidität des Magensaftes. 94 Kranke mit einer perniziösen Anämie wurden 187 mal roentgenologisch am Magen untersucht, dabei entdeckten die Untersucher 3 Magencarcinome, 3,19%.

1952 erschien von NORCROSS, MONROE und GRIFFIN (39) ein Bericht über 341 Patienten mit perniziöser Anämie, von denen 4 später an einem Magencarcinom erkrankt waren (1,1%). Die Einleitung dieser Arbeit bildete eine ausführliche Literaturübersicht, aus der noch folgende Angaben zitiert seien: WASHBURN und ROZENDAAL (1938): 906 perniziöse Anämien - 16 Magencarcinome (1,71%); MYERS (1944): 85 p.A. - 3 Ma.ca. (3,53%); WALLACE (1948): 203 p.A. - 2 Ma.ca. (0,97%). Aus dem zur Verfügung stehenden Zahlenmaterial berechneten sie, daß bei einer perniziösen Anämie 1,7% Magencarcinome zu erwarten seien. Da diese Zahl mit ihrer eigenen Fallsammlung übereinstimmt, glauben sie auf kurzfristig wiederholte Roentgenuntersuchungen des Magens verzichten zu können.

1954 untersuchte MOSBECH (36) Verwandte von Perniziosakranken in Hinsicht auf die Erkrankung an Krebs und zog zum Vergleich eine gesunde, ebenso aufgebaute Bevölkerungsgruppe heran. Er fand, daß auch die Verwandten im Vergleich zu der nicht mit perniziöser Anämie vorbelasteten Gruppe eine höhere Zahl an Carcinomen aufweisen, nämlich 108 Magencarcinome (3,74%) und 163 andere (5,64%) gegenüber 33 Magencarcinomen (1,12%) und 134 Carcinomen anderer Lokalisation (4,54%) in der Vergleichsgruppe. 1954 stellte DOEHRING (13) unter 432 Pernisziosapatienten 8 Magencarcinome (1,83%) fest, das waren sechsmal mehr als erwartet.

1954 bearbeiteten SCHELL und Mitarbeiter (46) das Krankengut der MAYOklinik. Die Rate der Magencarcinome unter 212 Kranken mit perniziöser Anämie betrug 8,0%. An 94 Fällen wurden Sitz, Histologie, Malignitätsgrad bzw. Ausbreitungsstadium des Carcinoms untersucht und so die Operabilität des Malignoms bestimmt. Die Schlußfolgerungen besagen, daß das Magencarcinom des Perniziosakranken häufig polypös wachsend in Fundus- oder Cardianähe zu finden ist, durchschnittlich von geringerem Malignitätsgrad, dafür aber oft multizentrisch lokalisiert und außerdem längere Zeit symptomlos, was durch die Anacidität des Magensaftes und durch den unauffälligen Sitz des Herdes bedingt sein soll.

1955 untersuchten ZAMCHECK und seine Mitarbeiter (56) am BOSTON CITY HOSPITAL das Zusammentreffen von Magenkrebs und perniziöser Anämie. In 40 Jahren traten unter 1.222 Anämiepetienten 75 Magencarcinome auf. Die zum Vergleich herangezogene Bevölkerungsstatistik von Massachusetts ergab, daß bei perniziöser Anämie mit 10% mehr Magencarcinomen als bei der Bevölkerung im allgemeinen zu rechnen ist.

1955/57 veröffentlichten HITCHCOCK und seine Kollegen (26), (27) am CANCER DETECTION INSTITUTE der Universität von MINNESOTA Studien, die die Magencarcinomentstehung in Abhängigkeit von der Magensaftacidität untersuchten. Es wurden 1.747 Personen über 50 Jahre ausgewählt, davon 1.399 mit einer Anazidität, 271 mit einer

Subacidität, 77 mit einer perniziösen Anämie. Ergebnisse: 70-75% aller Carcinome fanden sich in Mägen mit Anacidität, 10-15% in Mägen mit Subacidität (weniger als 30° freie Säure nach Histamin). Bei den Perniziosakranken stellten die Autoren 4 Magencarcinome (5,20%) und 5 Schleimhautpolypen (6,50%) fest. Die auf 100.000 Einwohner (über 40 Jahre)in den USA pro Jahr berechneten Zahlen ergaben: Personen mit Anacidität erkranken 3,2mal häufiger, die mit Subacidität 2,6mal häufiger, die mit perniziöser Anämie 18,3mal häufiger an Magencarcinomen als die Normalbevölkerung über 40 Jahre.

Für die Kranken mit Morbus BIERMER wird daher eine roentgenologische Magenuntersuchung in sechsmonatigen Abständen gefordert.

1962 berichtete STREICHER (51) über die Verhältnisse in der Heidelberger CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK. Unter 1.073 Magencarcinomen fand er 15 vorher bestehende perniziöse Anämien. "... Das Auftreten der perniziösen Anämie ist ein quantitatives Problem, das des Magencarcinoms ein qualitatives. Die Pathogenese erklärt uns zwanglos die Reihenfolge der Krankheitsbilder. ..."

1962 veröffentlichten BERNDT und GUMMEL (3) eine ausführliche Darstellung der 675 Magencarcinome, die innerhalb von 12 Jahren an der ROBERT-RÖSSLE-KLINIK in Ostberlin zur Beobachtung gekommen waren. 24 Patienten hatten außerdem an einer perniziösen Anämie gelitten. Die Verteilung der operierten Carcinome am Magen bei perniziöser Anämie entsprach etwa der von anderen Autoren angegebenen: 6 im Fundus und Corpus, 4 im Antrum-Pylorusbereich, 2 an der Cardia, 1 diffus im ganzen Magen.

1965 beschäftigte sich JAVOR (30) mit der Abhängigkeit der Carcinomentwicklung von der Magensaftacidität und mit der Lokalisation des Neoplasmas bei verschiedenen Magenerkrankungen, darunter auch bei perniziöser Anämie. Bei der Untersuchung der Lokalisation des Carcinoms in Abhängigkeit vom Ort der Säureproduktion im Magen kommt

JAVOR zu dem Schluß, daß Carcinome vorwiegend im nicht säureproduzierenden Anteil, d.h. im Antrum-Pylorusgebiet entstehen.

1955 berichtete HINCHEY (25), daß er unter 120 Magencarcinomen im nicht durch perniziöse Anämie vorgeschädigten Organ 94 (78,3%) im Antrum, 14 (11,7%) im Corpus, 12 (10,0%) an der Cardia beobachtete. 1957 fand STRAUSS (50) 50% der Magencarcinome im allgemeinen im Antrum.

1966 berichtete DEMMLER (12) über die Todesursachen von 1.200 behandelten Patienten mit perniziöser Anämie an 35 deutschen Kliniken: Von den 238 verstorbenen Kranken waren 42 (17,6%) einem Magencarcinom, 20 (8,4%) einem anderswo lokalisierten Carcinom erlegen.

Eine Übersicht über die bisher zitierten Zahlenangaben vermittelt die Tabelle 1.

Die Diskrepanz zwischen dem klinischen Eindruck bei dauerhafter Überwachung von Kranken mit perniziöser Anämie und der immer wiederkehrenden Feststellung in der Literatur, Morbus BIERMER und Magencarcinom träten in statistisch gesicherter Häufung gekoppelt auf, veranlaßte dazu, das Westberliner Krankengut an perniziöser Anämie, soweit es erfaßbar war, auf die Krebsentstehung hin, besonders am Magen, zu untersuchen. Besonderer Wert wurde auf die zeitliche Beziehung zwischen dem Beginn der perniziösen Anämie und der Entwicklung eines Carcinoms gelegt.

TABELLE 1

Übersicht über die Literaturangaben zum Magenkrebsbefall bei perniziöser Anämie

AUTOR	JAHR	P.A.	%CA.	VERGLEICH
Giffin & Bowler	1923	628	0,16	/
Strandell	1931	117	1,71	/
Conner & Birkeland	1933	658	0,66	/
Wilkinson	1933	370	0,05	/
Brown	1934	151	0,66	/
Rambach	1936	50	12,00	/
Murphy & Howard	1936	440	0,90	/
Washburn	1938	906	1,71	/
Jenner	1939	181	4,42	/
Doehring	1942	1014	1,63	/
Jankelson	1943	100	4,00	/
Frank	1944	188	1,59	/
Myers	1944	85	3,53	/
Kaplan & Rigler	1945	293	12,29	(Sektionen)
Böttner	1946	49	6,12	/
Rigler & Kaplan	1947	259	6,95	/
Kade	1947	417	5,04	(Sektionen)
Wallace	1948	203	0,99	/
Mosbech & Videbaek	1950	301	4,99	Kopenhagen
State	1950	94	3,19	/
Norcross	1952	341	1,17	US-census
Doehring	1954	432	1,80	/
Schell	1954	212	8,00	Mayo Klinik
Hitchcock	1955	77	5,20	US-census
Zamcheck	1955	1222	6,13	Massachusetts
Jávor	1965	1322	2,66	/
Demmler	1966	238	17,60	Deutschland

II. Material und Methode

Es wurden insgesamt 467 Kranke mit einer perniziösen Anämie erfaßt. Davon ließen sich 321 Krankengeschichten von 107 Männern und 214 Frauen auswerten. Die übrigen Patienten konnten nicht mehr aufgefunden werden, weshalb sie für die vorgesehene Verlaufsbeobachtung nicht in Frage kamen.

Zur Sicherung der Diagnose "Perniziöse Anämie" wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. histaminrefraktäre Achylie des Magensaftes
2. hyperchrome Anämie
3. Megaloblasten im Sternalpunktat
4. SCHILLING-Test bei 90 Patienten zur Bestätigung der Diagnose, teilweise mit Widerholung nach Intrinsic-Faktor-Zugabe (BOLL und MEHL (8))

Bei allen Patienten wurde, abgesehen von der internen Durchuntersuchung (einschließlich Blutsenkung und WASSERMANN-Reaktion), eine Thoraxdurchleuchtung vorgenommen. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde der Magen während des ersten Krankenhausaufenthaltes roentgenologisch untersucht und zum Teil später ein- oder mehrmals kontrolliert. Seit etwa 1959 ist ein größerer Anteil der Patienten außerdem gastroskopisch untersucht worden. Die Patientinnen wurden in der Regel gynäkologisch untersucht.

Als Beginn der Erkrankung wurde entweder die erste Krankenhausaufnahme oder in vereinzelten Fällen der erste Besuch in der Ambulanz angenommen. Kontrolliert wurden die Patienten in 6- bis 26wöchentlichen Abständen. Patienten, die kurz nach 1945 zur Beobachtung kamen, wurden mit PERNÄMYL FORTE^{R} behandelt. Seit 1952 wurden orale Kombinationspräparate aus Vitamin B_{12} und Intrinsic-Faktor bevorzugt (BOLL (5)(6)(7)). Von 1958 an wurde die große Mehrzahl der Patienten mit intramuskulären Gaben von Vitamin B_{12} behandelt.

ABBILDUNG 1 und 2

Dauer der perniziösen Anämie vom Beginn der Erkrankung bis zum Ende der Beobachtungszeit 1966 bzw. dem Tode des Patienten nach Lebensalter zeitgerecht aufgetragen.
Jeder Balken bedeutet die Verlaufsbeobachtung eines Pat., seine Länge entspricht der Beobachtungszeit, 2mm = 1 Jahr.
Magencarcinom +; andere Carcinome x; sonstige Todesursache o; helle Kästchen = Dauer d. Ca.

ABB. 1

MÄNNER

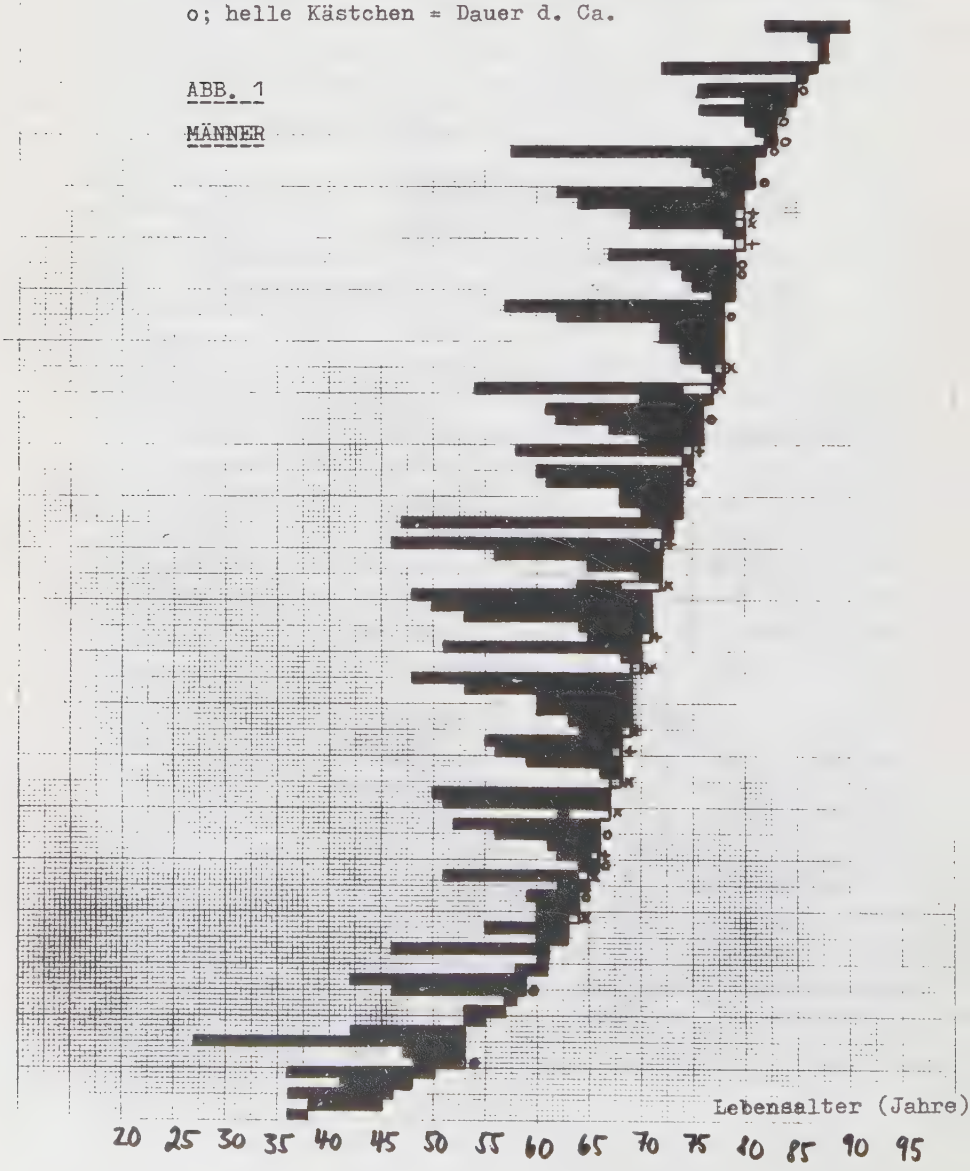
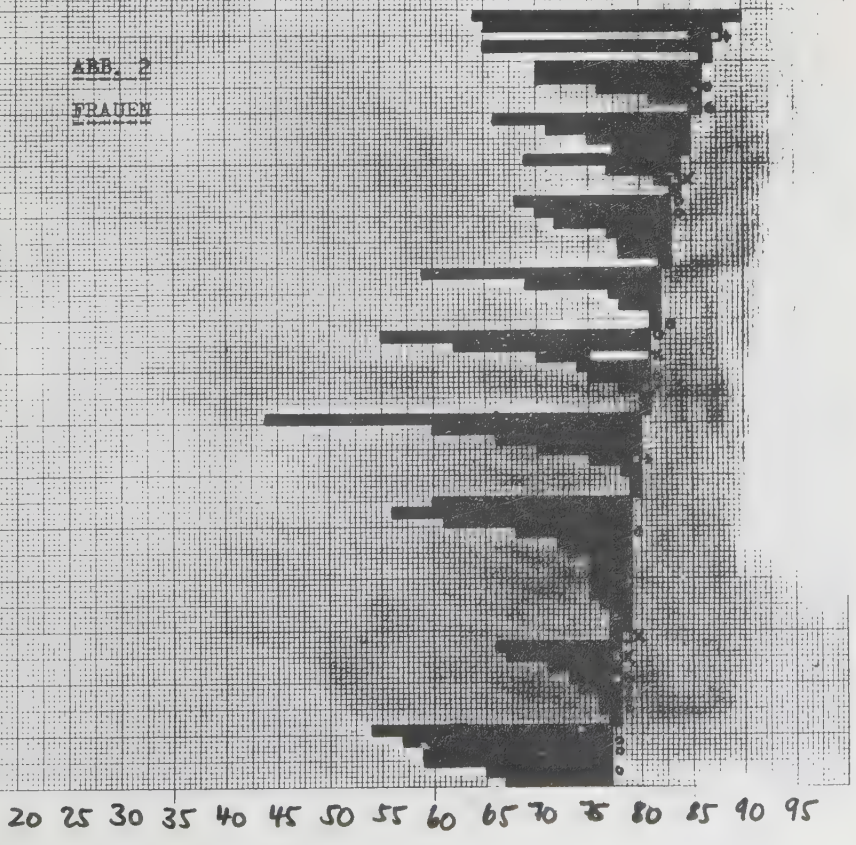


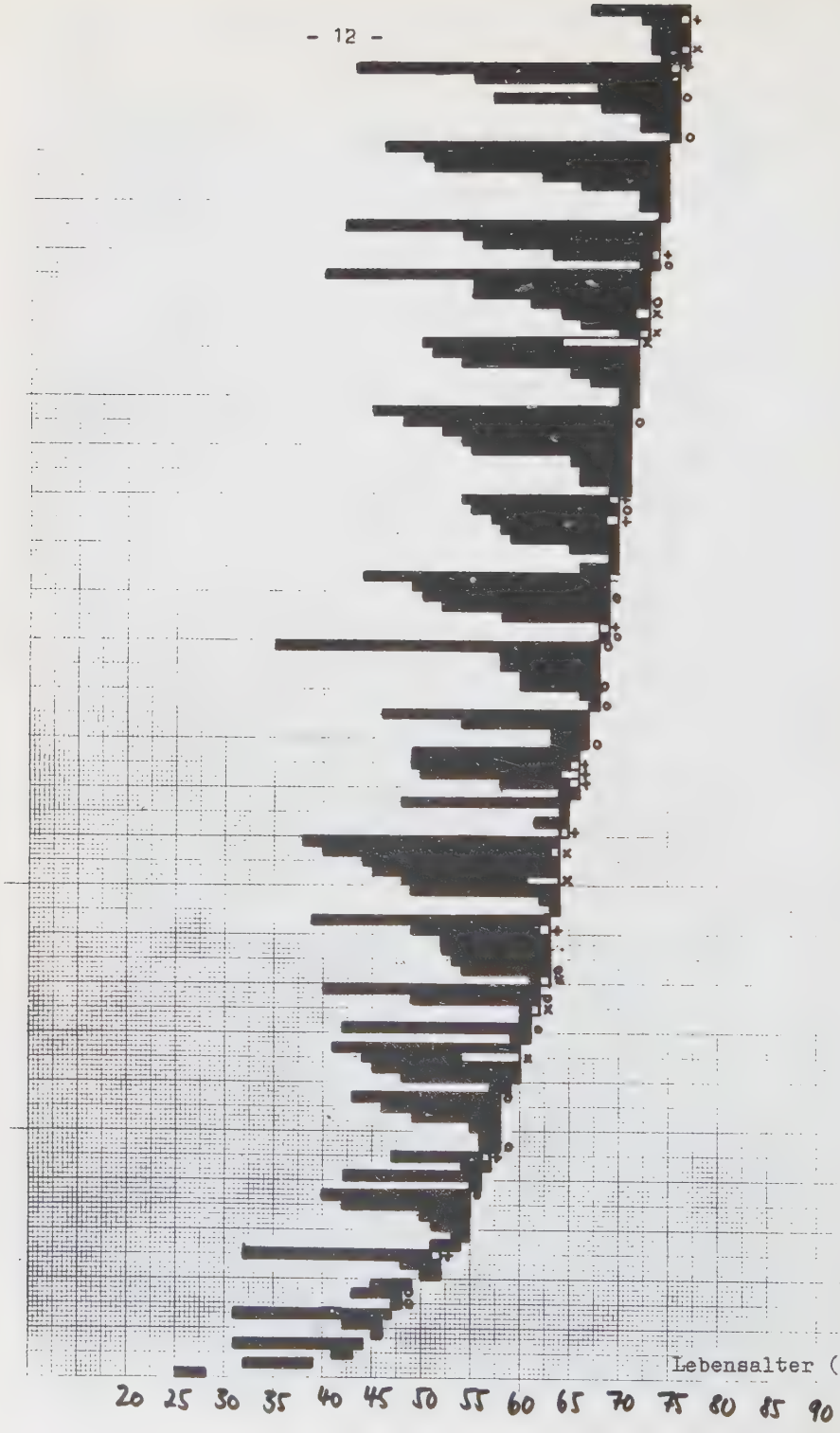
ABBILDUNG 2

Dauer der perniziösen Anämie (Legende siehe Abb. 1)

ABB. 2

FRAUEN




Lebensalter (Jahre
20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90

TABELLEN 2 UND 3

Todesursachen in den einzelnen Altersklassen (Tb.2:Männer)

50 bis unter 55	55 -	60 -	65 -	70 -	75 -	80 -	85 oder mehr
1. unbekannt 2. Magencarcinom	1. Lungenembolie	1. Pyonephrose 2. Millar-tbc 3. Lymphosarcom d. Magens	1. Apoplexie 2. Herzversagen 3. akute Leberdystrophie 4. Leberzirrhose 5. Prostatca. 6. Struma maligna 7. Magen-ca. 8. Magen-ca.	1. Sepsis 2. Pankreasnekrose 3. Larynx-Ca. 4. Pleuramesothelion 5. Magen-ca. 6. Magen-ca.	1. Ileus 2. Apoplexie 3. dekompensierte perniz. Anämie 4. Unfall 5. Nacken-ca. 6. Plasmacytom 7. Cardia-ca. 8. Magen-ca.	1. Apoplexie 2. Herzinfarkt 3. Pneumonie 4. Bronchialca. 5. Magen-ca.	1. Altersschwäche
2	1	3	8	6	8	5	1

Tabelle 2: Männer

TABELLE 3: Frauen (Legende siehe Tabelle 2)

45 bis unter 50	50 -	55 -	60 -	65 -	70 -	75 -	80 -	85 oder mehr
1.dekompensierte perniz. Anämie 2.dekompensierte perniz. Anämie	1.Phlegmone 2.Magen-ca.	1.unbek. 2.unbek. 3.Herzinsuffizienz 4.Lungenembolie 5.Magen-ca.	1.Herzversagen 2.Herzinfarkt 3.Mitralvitium 4.Portio-ca. 5.Ca.des corpus uteri 6.Mamma-ca. 7.Dünndarmca. 8.Hypernephroides Ca. 9.Magen-ca. 10.Magen-ca.	1.Mitralvitium 2.Herzinfarkt 3.Apoplexie 4.Apoplexie 5.Pneumonie 6.Lebercirrhose 7.Ca.der papilla Vateri 8.Cardia-ca. 9.Magen-ca. 10.Magen-ca. 11.Magen-ca.	1.Mitralvitium 2.Herzinfarkt 3.Herzversagen 4.concretio pericardii 5.Sepsis 6.Oesophägusca. 7.Pankreasca. 8.Sigma-ca. 9.Magen-ca. 10.Magen-ca. 11.Magen-ca.	1.unbek. 2.Herzversagen 3.Apoplexie 4.Subarachnoidalblutg. 5.Pneumonie 6.Lebercirrhose 7.Pyelonephritis 8.Gangrän 9.Carcinom nicht geklärter Lokalisation 10.Magen-ca. 11.Pankreasca. 12.Blasen-ca. 13.Magen-ca. 14.Magen-ca.	1.Herzversagen 2.Lebercirrhose 3.Roentgenulcus 4.incarcerierte Hernie 5.Oberschenkelhalsfraktion 6.Mamma-ca. 7.Gallenblasenca. 8.Pankreasca. 9.Sigma-ca. 10.Magen-ca.	1.Herzinfarkt 2.Lungenembolie 3.Pneumonie 4.Magen-ca.
2	2	5	10	11	11	14	10	4

Die Verlaufsbeobachtung am Patienten erstreckte sich von 1 Jahr bis auf 36 Jahre. Durchschnittlich wurden die Patienten 10 Jahre lang beobachtet, die Frauen etwas länger als die Männer. Die Mehrzahl der Männer (Abbildung 1) war älter als 50 Jahre, die meisten erkrankten in der Altersgruppe 65-70 Jahre. Das Erkrankungsalter der meisten Frauen lag zwischen 45 und 80 Jahren mit einer deutlichen Häufung in der Altersgruppe 60-65 Jahre (Abbildung 2).

Der früheste Erkrankungsbeginn im gesamten Patientengut lag bei 25 Jahren. Es handelte sich um eine Frau. Der älteste Patient, ein Mann, war zu Beginn seiner perniziösen Anämie schon 87 Jahre alt. Von den 321 erfaßten Patienten sind insgesamt 102 verstorben (Tabellen 2 und 3), 34 Männer (33,4%) und 68 Frauen (66,6%). Bei den Männern entfallen 47,1% der Todesursachen auf Carcinome, bei den Frauen 47,2%. Unter den Carcinomen nehmen die Neoplasien des Magens bei beiden Geschlechtern die Hälfte ein. Durchschnittlich bestand bei den Männer die perniziöse Anämie 9 Jahre, ehe sich ein Magencarcinom einstellte und 8 Jahre, bevor sich an einem anderen Organ ein bösartiger Tumor manifestierte. Bei den Frauen verstrichen bis zur Entwicklung eines Magencarcinoms 11 Jahre, an anderen Organen traten maligne Neubildungen durchschnittlich nach achtjähriger Dauer der perniziösen Anämie in Erscheinung. 6 Patienten litten ein knappes Jahr an der Anämie, ehe sich Zeichen einer Zweiterkrankung einstellten. Der längste Abstand zwischen Perniziosa und Carcinom wurde bei einer 76 Jahre alten Frau festgestellt, die nach 33 Jahren gut kompensierter Anämie an einem Magencarcinom verstarb.

Bei den Männern betrug das durchschnittliche Erkrankungsalter 76,3 Jahre, bei den Frauen 69,2 Jahre.

Die Magencarcinome manifestierten sich durch subjektive Zeichen wie recht plötzlich einsetzende Appetitlosigkeit, Mattigkeit und Gewichtsabnahme. Objektiv kündigte sich die Zweiterkrankung durch ein schlechtes Ansprechen auf die gewohnte Vitamin B_{12}therapie an, eine zunehmend hypochrome Anämie und eine beschleunigte Blut-

senkung. Der Verdacht des Magencarcinoms wurde roentgenologisch bestätigt.

Das Magencarcinom führte in durchschnittlich 6 Monaten zum Exitus letalis. Von den 23 aufgetretenen Carcinomen des Magens waren 10 bei der Stellung der Diagnose inoperabel. Bei weiteren 4 stellte sich unter der Operation heraus, daß bereits eine so ausgedehnte Metastasierung eingetreten war, daß der Eingriff als Probelaparatomie beendet wurde. Bei den übrigen Magencarcinomen (7) wurde eine Resektion ausgeführt. 2 Patientinnen verstarben 1 und 2 Tage nach der Operation. Bei beiden hatte es sich um eine subtotale Magenresektion gehandelt.

Über Einzelheiten der Magencarcinome, ihre Lokalisation am Magen und die Histologie, Operation und Dauer der Krebserkrankung geben die Tabellen 4 und 5 Auskunft. Es zeigte sich, daß 4 Carcinome ihren Ursprung vom Cardiabereich nahmen, daß 3 sich im Fundus lokalisierten, 10 sich im oberen und mittleren Corpus und nur 6 sich im Antrum-Pylorusgebiet entwickelten. Alle Carcinome bis auf eines wuchsen in der Gegend der kleinen Kurvatur. 6 Carcinome wurden histologisch als polypöse Adenocarcinome beschrieben.

Eine heute 58 Jahre alte Patientin mit einer produktiven Spitzentuberkulose rechts seit 1947 erkrankte 1954 an einer sicheren perniziösen Anämie. Zur Zeit der Diagnosestellung hatte sie einen normalen roentgenologischen Magenbefund. Ein knappes Jahr später entwickelte sie Symptome eines passagebehindernden Prozesses im Antrumbereich, der sich nach der Magenresektion nicht als ein Carcinom herausstellte, sondern als eine Tuberkulose des Magens. Die Patientin war nach der Operation mehr als ein Jahr bei Wohlbefinden, ehe sie aus unserem Gesichtskreis verschwand.

Ein 64jähriger Mann litt 4 Jahre lang an einer perniziösen Anämie, ehe der Magen von einem diffusen Lymphosarkom befallen wurde; das Malignom ist operativ bestä-

TABELLEN 4 UND 5

Zeitliches Auftreten, Sitz, Histologie und Dauer des Magencarcinoms. Es wurde außerdem vermerkt, wenn der Patient operiert wurde.

Tabelle 4: Männer

ALTER (J.)	DAUER PA(J.)	SITZ DES CARCINOMS	HISTOLOGIE	DAUER (MON.)	OPE-RAT.
51	4	Corpus	polypöses Adenoca.	6	(-)
68	9	präpylorisch	Adenoca.	10	(PL)*
69	5	Fundus	nekrot. zerfallendes anaplast. Ca.	2	(-)
71	6	Corpus, grosse Kurvatur	zentralzerfallendes Adeno ca.	7	(PL)
72	21	präpylorisch	ulcerierendes Adenoca.	4	(+)
75	17	Cardia, Fornix	Scirrhus	3	(-)
79	11	Cardia	infiltrierendes Adenoca.	14	(-)
80	1	Antrum	polymorphzelliges Ca.	4	(-)

* PL = Probelaparatomie
(-) = Keine Operation
(+) = Operation

Tabelle 5: Frauen (Legende siehe Tabelle 4)

ALTER (J.)	DAUER PA(J.)	SITZ DES CARCINOMS	HISTOLOGIE	DAUER (MON.)	OPE-RAT.
52	20	Corpus	Adenoca	8	(+)
57	10	Pylorus	Scirrhus	4	(PL)
63	14	Corpus	Adenoca.mit Rundzellsa.	6	(+)
64	1	prox.Corp.	polypöses Adenoca.	2	(+)
66	8	Cardia	Adenca	4	(PL)
66	17	Corpus	entdiffer. ulcerier. Adenoca.	9	(+)
66	16	prox.Cor-pus	polypöses Adenoca.	4	(+)
69	1	Fornix	Adenoca	2	(-)
70	16	prox.Cor-pus	polypöses Adenoca.	17	(+)
70	13	mittl.Cor-pus	Carcinoma solidum	19	(+)
74	11	mittl.Cor-pus	polypöses Adenoca.	4	(-)
76	36	präpylorisch	Adenoca. z.T.Scirrh.	2	(-)
77	3	präpylor.	Adenoca.	8	(+)
80	5	cardianah	Adenoca.	2	(-)
88	3	Angulus	polypöses Adenoca.	9	(-)

tigt und wurde nachbestrahlt. Es wird in den Aufstellungen unter "sonstige Carcinome" geführt.

Die übrigen Carcinome (Tabellen 6 und 7) zeigten folgende Lokalisationen bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 71,6 Jahren der Männer und 72,5 Jahren der Frauen.
Halsbereich: 1 Nackencarcinom, 1 Struma maligna;
Respirationstrakt: 1 Kehlkopfcarcinom (Taschenband und subglotischer Raum)
Respirationstrakt: 1 Bronchialcarcinom, 1 Pleuramesotheliom;
Verdauungstrakt: 1 Oesophaguscarcinom, 1 Dünndarmcarcinom (flexura duodeno-jejunalis), 1 Gallenblasencarcinom, 1 Carcinom der Papilla Vateri, 3 Pankreaskopfcarcinome, 2 Sigmacarcinome;
Urogenitaltrakt: 1 hypernephroides Carcinom der Niere, 1 Blasencarcinom, 1 Prostatacarcinom, 1 Carcinom des Corpus und 1 Carcinom der Portio uteri;
außerdem 3 Mammacarcinome und 1 Carcinom unbekannter Lokalisation mit Lymphknotenmetastasen der Leistenbeuge (histologisch gesichert).
10 dieser Carcinome wurden nicht operiert, 1 Operation wurde als Probelaparatomie beendet. Die übrigen Carcinome wurden operativ behandelt.

Als pathologisch-anatomische Nebenbefunde ergaben sich am Magen-Darm-Trakt 6 Schleimhautpolypen, 14 Divertikel und 10 alte Ulcera (4 am Magen, 6 am Duodenum).

TABELLEN 6 UND 7

Zeitliches Auftreten , Art und Dauer der übrigen bei perniziöser Anämie beobachteten Carcinome. Es wurde außerdem vermerkt, wenn der Patient operiert wurde.

Tabelle 6: Männer

ALTER (J.)	DAUER PA(J.)	ART DES CARCINOMS	DAUER (MON.)	OPE-RAT.
64	4	Lymphosarkom d.Magens	10	(PL)
65	14	Struma maligna	24	(-)
68	1	Adenoca. d.Prostata	8	(+)
70	1	sarkomatöses Pleurameso-theliom	10	(-)
72	8	Ca. d. re. Stimmbandes	36	(+)
77	2	Nackenca.	36	(-)
77	23	Plasmocytom	36	(-)
80	11	Bronchialca.	10	(-)

Tabelle 7: Frauen (Legende siehe Tabelle 6)

ALTER (J.)	DAUER PA(J.)	ART DES CARCINOMS	DAUER (MON.)	OPE-RAT.
60	16	Ca. d. Portio uteri II/III	144	(+)
62	1	Ca. d. flexur.duodeno-jej.	3	(-)
63	2	Mammaca.	108	(+)
63	2	Ca. d. Corpus uteri	48	(+)
64	16	Hypernephroides Ca.d.Niere	(Sektion)	
65	24	Ca. d. Papilla Vateri	2	(+)
72	22	Sigmaca.	168	(+)
73	3	Oesophagusca.	2	(-)
73	9	cirrhot. Pankreaskopfca.	4	(-)
77	4	Mammaca.	14	(-)
78	5	Ca. mit Leistenlymphkn.met.	12	(-)
78	11	Pankreaskopfca.	3	(+)
79	2	Blasenca.	2	(-)
81	3	Mammaca. 1950, Met. colon	6	(-)
81	5	Pankreaskopfca.	3	(-)
81	11	Sigmaca.	72	(+)
83	2	Adenoca. d. Gallenblase	2	(+)

III. Statistische Bearbeitung

Ein wichtiges Problem, das sich bei der Auswertung klinischer Beobachtungen stellt, ist das der kleinen Zahl der zusammengetragenen Fälle. Damit erhebt sich die Überlegung, ob unsere Patientenzahl zur Stützung oder Widerlegung der Frage dienen kann: "Muß bei perniziöser Anämie ein gehäuftes Vorkommen an Carcinomen und besonders an Magencarcinomen erwartet werden oder nicht?" Ist diese Frage bejahend zu beantworten, ergeben sich daraus Konsequenzen für den behandelnden Arzt.

In der Literatur werden im allgemeinen statistisch nicht bearbeitete Zahlen angegeben, die die beobachteten Carcinome in Prozentzahlen der erfaßten Perniziosafälle darstellen. Erst in neueren Arbeiten findet man bisweilen statistische Vergleiche mit gesunden Bevölkerungsgruppen.

Das meiner Arbeit zugrundeliegende Zahlenmaterial - 321 sicher diagnostizierte Perniziosafälle - wurde in mehr als 20 Jahren klinischer Betreuung dieses Personenkreises gewonnen. Um dem langen Beobachtungszeitraum Rechnung zu tragen, wurden die in Fünfjahres-Altersklassen zusammengefaßten Patienten in Fünjahres-Beobachtungsräumen registriert. Somit erscheint z.B. 1 Patient, der 15 Jahre lang überwacht wurde, in 3 dieser Fünfjahres-Beobachtungsräume, also 3mal. Anders ausgedrückt: Anstelle eines Patienten, der 15 Jahre beobachtet wurde, erscheinen jetzt 3 Patienten, die 5 Jahre beobachtet wurden. Damit wird die Zahl der beobachteten Patienten scheinbar größer und dadurch mit anderen Bevölkerungsgruppen leichter vergleichbar.

Auftretende Carcinome und sonstige Todesursachen werden aber entsprechend der Einmaligkeit eines solchen Ereignisses nur einmal vermerkt. Die aufgetretenen Magencarcinome in unserem Krankengut wurden nur maximal 19 Monate beobachtet und fallen damit ohnehin nur in einen 5-Jahres-Beobachtungszeitraum. Carcinome anderer Organe, die nach einer Operation 5 Jahre rezidivfrei sind, können als geheilt angesehen werden und brauchen auch

nicht mehr als einmal vermerkt zu werden, so daß dieses Verfahren auch aus diesem Grunde gerechtfertigt erscheint. Es lassen sich nach dieser Methode die Tabellen 8 und 9 aufstellen. An einem Beispiel sei das Verfahren erläutert: Ein 1952 47 Jahre alter Perniziosapatient ist 5 Jahre später 52 Jahre und wird nun in der Tabelle in der Altersgruppe 50 bis unter 55 Jahre in dem Beobachtungszeitraum 1955 bis 1960 registriert. 5 Beobachtungsjahre später rückt er in der Tabelle entsprechend weiter.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich bei der Suche nach einer Vergleichspopulation. Sie soll nach Alters- und Geschlechterverteilung der untersuchten Gruppe weitgehend ähneln und die Lebensbedingungen sollen möglichst denen der Probanden gleichen.

Eine große Rolle spielt bei der Beurteilung der Häufigkeit von Zweit- bzw. Folgeerkrankungen der perniziösen Anämie sicher die Tatsache, daß diese Patienten in dauernder, sich im allgemeinen über viele Jahre erstreckender ärztlicher Überwachung stehen, wie sie kaum einer anderen Bevölkerungsgruppe zuteil wird. Es hieße also nach einem ähnlich gründlich betreuten Personenkreis suchen; z.B. böten sich Diabetes-Zentralen oder Tuberkulose-Fürsorgestellen an. Kranke mit perniziöser Anämie mit einem solchen Patientenkreis zu vergleichen ist deshalb problematisch, weil Diabetes oder Tuberkulose vielleicht Wegbereiter für andere Erkrankungen sind, die den Vergleich dann verhindern.

Hamburg, eine Großstadt mit einer ähnlichen Einwohnerzahl wie Berlin wurde zum Vergleich herangezogen. Es schien auch deshalb zum Vergleich geeignet zu sein, weil es seit 1957 eine amtliche Krebsstatistik führt (21). Mit Hilfe einer Meldepflicht aller in Kliniken, Strahleninstituten und pathologischen Instituten bekanntgewordenen Krebserkrankungen an den Nachgehenden Krankenhilfsdienst bei der Gesundheitsbehörde Hamburg und durch den nachträglichen Vergleich der bereits registrierten Carcinome mit den Sterbefallzählblättern für die Todesursache "Krebs" eines Jahres werden in Hamburg jährlich

TABELLEN 8 UND 9

Aufgliederung der Perniziosapatienten nach 5-Jahres-Altersklassen und 5-Jahres-Beobachtungsräumen (gleichzeitig sind Todesursachen vermerkt: Magenca.:+, andere Ca.:x, sonstige Todesursachen: o)

Tabelle 8: Männer

Altersklasse / Beobachtungsraum	30 bis unter 35	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	Prozahlen	Σ
1940-1945	2	2	–	2	3	5	3	–	1	–	–	–	18
1945-1950	–	1	4	2	6_o	4	$9\frac{2}{3}°$	3_o	–	1	–	–	$30\frac{4}{3}°$
1950-1955	–	1	–	3	5_+	11	8	10_+^o	3	1	1_x	–	$43\,{}^{o}_{2+x}$
1955-1960	–	1	3	1	2	5	14	9	$15\frac{9}{x}°$	5_{2x}^o	1_o	2	$57\frac{3}{3x}°$
1960-1965	–	2	1	4	2	2_o	12	14_2^o	$19\frac{0}{+x}°$	$12\frac{2}{2+}°$	2_+	4_o	$75\frac{7}{4+x}°$
1965-1970	–	1	1	1	4	3	3_x	14_{2x}^+	8	19_o	5_o	–	$59\frac{2}{3x}°$
Σ	2	8	9	13	22_+^o	30_o	$49\frac{2}{x}°$	$50\frac{4}{2+2x}°$	$46\frac{2}{2+2x}°$	$38\frac{4}{1+2x}°$	$9\frac{2}{+x}°$	6_o	$282\,{}^{18°}_{8+8x}$

Tabelle 9: Frauen (Legende siehe Tabelle 8)

Alterskl. / Beob.-zeitr.	25 bis unter 30	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85 u. mehr	Σ
1940-1945	-	3	6	15	14	14	7	3	3	-	-	-	-	65
1945-1950	-	-	5	7	17_{2}°	13+	26_{0}	14x	8_{0}	5	-	1	-	$96_{+x}^{4^\circ}$
1950-1955	-	2	1	5	11	17_{0}	15_{+}	29	16_{+}	10_{x}°	6_{2}°	-	-	$112_{2x}^{4^\circ 2+}$
1955-1960	-	1	2	1	8	11	19_{0}	18_{x}^{+}	24_{2}°	21_{2x}°	$14_{x}^{2^\circ}$	5_{2x}	-	$124_{+x}^{2^\circ}$
1960-1965	1	-	1	5	1	11	14_{2}°	$22_{2x}^{3^\circ}$	$26_{2x}^{3^\circ}$	$33_{2+}^{2^\circ}$	$26_{x}^{2^\circ}$	8_{4}°	$5_{+}^{3^\circ}$	$157_{4x}^{1^\circ 2+}$
1965-1970	1	-	-	3	4	3	9	14_{x}^{+}	13_{+}	21_{x}^{+}	$29_{2x}^{2^\circ}$	20_{+2x}°	6	$123_{+x}^{2^\circ}$
Σ	2	6	15	36	55_{2}°	69_{+}°	$90_{+}^{4^\circ}$	$100_{5x}^{3^\circ 2+}$	$90_{x}^{6^\circ 4+}$	$90_{3x}^{5^\circ 3+}$	$75_{4x}^{2^\circ 2+}$	$34_{+4x}^{5^\circ}$	$11_{+}^{3^\circ}$	$673_{17x}^{6^\circ 15+}$

82% aller Krebserkrankungen erfaßt.

Demgegenüber steht fest, daß die Zahl der entdeckten Carcinomfälle unter den Perniziosakranken sicher höher liegt als in einer anderen Bevölkerungsgruppe, weil Arzt und Patient für die Zeit der Beobachtung viel genauer auf neu hinzutretende Beschwerden achten, besonders wenn sie am Magen auftreten. Recht sicher kann man außerdem in der Annahme sein, daß die Hamburger Zahlen immer unter der tatsächlichen Krebserkrankungszahl bleiben, obwohl das Meldesystem sehr gut ausgearbeitet ist, weil nicht alle zur Meldepflicht angehaltenen Personen ihr auch wirklich genügen. In Berlin scheiterte jedenfalls die Einrichtung einer zentralen Meldestelle bislang daran, daß einige Krankenhäuser auf dem Standpunkt stehen, mit einer Meldung das Berufsgeheimnis zu verletzen und ihren Patienten, die häufig über den Ernst ihres Leidens nicht aufgeklärt sind, durch eine nachgehende Krankenfürsorge des Gesundheitsamtes mehr zu schaden als zu nützen.

Die Hamburger Vergleichszahlen wurden dem Werk von DOLL (15) und seinen Mitarbeitern "Cancer Incidence In Five Continents- A Technical Report" entnommen; sie basieren auf der obengenannten Hamburger Krebsstatistik. Dabei stellt man fest, daß diese Zahlen aus den 3 Jahrgängen 1960 bis 1962 berechnet sind im Gegensatz zu den Berliner Erhebungen aus durchschnittlich 9,9 Jahren Beobachtungszeit. Der Zeitfaktor spielt bei der Anzahl beobachteter Carcinome insofern eine Rolle, als man in einer fest umrissenen Patientengruppe in 3 Jahren sicher weniger bösartige Neubildungen findet als in 10 Jahren. Zum Vergleich der Hamburger Krebshäufigkeit mit der Zahl der Krebserkrankungen unter Berliner Perniziosakranken wurden die Tabellen 10 und 11 aufgestellt.

Der altersmäßig verschiedene Aufbau von Hamburg und Berlin wurde durch ein Verfahren der Standardisierung ausgeglichen. Wir verwandten die Methode der "Standardsterblichkeit oder der erwartungsgemäßen Ereignisse" (FREUDENBERG (17)). Durch Multiplikation der auf 100.000

TABELLEN 10 UND 11

Vergleich der Krebshäufigkeit HAMBURG - BERLIN (Männer)

Altersklassen / Zeile	30 bis unter 35	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85 und mehr	Σ
HAMBURG													
1 Magencarcinome auf 100.000 E.	2,9	3,9	7,9	25,4	44,2	83,7	135,5	234,3	324,3	420,1	509,5	635,7	2418,4
2 sonstige Carcinome auf 100.000 E	45,4	53,6	90,3	165,6	280,9	464,3	787,4	1078,8	1388,5	1602,0	1761,8	2216,5	9905,1
BERLIN													
3 perniz. Anämie	2	8	9	13	22	30	49	50	46	38	9	6	282
4 davon Magencarcinome	-	-	-	-	1	-	-	2	2	2	1	-	8
5 sonstige Carcinome	-	-	-	-	-	-	1	2	2	2	1	-	8
6 Magencarcinome bei P.A. zu erwarten	0,0001	0,0003	0,0007	0,0033	0,0097	0,0251	0,0664	0,1272	0,1491	0,1596	0,0456	0,0371	0,6236
7 sonst. Carcinome bei P.A. zu erwarten	0,0009	0,0043	0,0081	0,0215	0,0611	0,1393	0,3858	0,5394	0,6269	0,6078	0,1586	0,1330	2,6884

Tabelle 10: Männer

Tabelle 11: Frauen (Legende siehe Tabelle 10)

Zeilen \ Altersklassen	30 bis unter 35	35 -	40 -	45 -	50 -	55 -	60 -	65 -	70 -	75 -	80 -	85 o. mehr	Σ
HAMBURG													
1 Magencarcinome auf 100.000 E.	1,6	7,2	7,5	13,8	22,6	29,0	57,9	109,7	161,8	228,6	290,8	481,9	1412,4
2 Sonstige Carcinome auf 100.000 E.	82,7	155,2	271,2	365,2	394,5	453,7	594,1	673,4	876,3	975,6	1150,2	1415,8	7407,9
BERLIN													
3 pernic. Anämie	?	15	36	55	69	90	100	90	90	75	34	11	673
4 davon Magencarcinome	-	-	-	-	1	1	2	4	3	2	1	1	15
5 Sonstige Carcinome	-	-	-	-	-	-	5	1	3	4	4	-	17
6 Magencarcinome bei pern. Anämie zu erwarten	0,0001	0,0011	0,0027	0,0076	0,0156	0,0261	0,0579	0,0986	0,1455	0,1515	0,1989	0,0530	0,6586
7 Sonst. Carcinome bei pern. Anämie zu erwarten	0,0066	0,0233	0,0976	0,2009	0,2722	0,4083	0,5941	0,6061	0,7887	0,7317	0,3901	0,1557	4,2753

Hamburger Einwohner gleichen Alters und Geschlechtes in einem Jahr berechneten Krebserkrankungsziffern (Zeile 1 und 2) mit der tatsächlich gefundenen Zahl der Berliner Perniziosakranken in der gleichen Altersgruppe (Zeile 3) erhielten wir die Anzahl zu erwartender Carcinome in dieser ausgewählten Berliner Bevölkerungsgruppe (Zeile 6 und 7). Zeile 4 und 5 geben die tatsächlich aufgetretenen Carcinome der Kranken mit perniziöser Anämie wieder.

Im Falle der Magencarcinome liegen die erwartungsmäßigen Zahlen (Zeile 6) bei den Männern in den Altersgruppen von 50 bis unter 65 Jahren und von 80 bis unter 85 Jahren um 2 Zehnerpotenzen niedriger als die tatsächlich gefundenen (Zeile 4), bei den zwischen 70 und 80 Jahre alten Patienten beträgt der Unterschied nur 1 Zehnerpotenz. Bei den Frauen zeigt sich ein Unterschied von 2 Zehnerpotenzen bei 50 bis unter 70 Jahre alten und über 80 Jahre alten Patientinnen, bei zwischen 70 und 80 Jahre alten sind die erwartungsmäßigen Zahlen für das Magencarcinom um 1 Zehnerpotenz niedriger.

Bei den Carcinomen anderer Organe als des Magens sind in allen Altergruppen die Unterschiede geringer (Zeilen 5 und 7).

Berechnet man die Quersummen der Zeilen 1 bis 7 (letzte Spalte) und vergleicht das Verhältnis von Magencarcinomen zu den Carcinomen anderer Lokalisation in den Zeilen 1 und 2, 4 und 5, 6 und 7, dann wird das Überwiegen der Magencarcinome in der Gesamtzahl der Carcinome bei den Berliner Patienten mit perniziöser Anämie besonders deutlich. Im Hamburger Material bei Männern sind 0,19 der Carcinome am Magen aufgetreten (Summenspalte: Zeile 1 und 2), bei Hamburger Frauen 0,14. Dagegen traten bei unseren männlichen Perniziosakranken 0,50 der Carcinome am Magen auf, bei den Frauen 0,46 (Summenspalte: Zeile 4 und 5).

IV. Besprechung der Ergebnisse

Im Handbuch für Innere Medizin führt HEILMEYER (22) zur Entstehung des Magencarcinoms bei perniziöser Anämie aus: "... Vielleicht bedeutungsvoller und sicher über ein zufälliges Zusammentreffen hinausgehend sind die Beziehungen der perniziösen Anämie zum Magencarcinom. Schon NÄGELI und LAZARUS sprechen die Vermutung aus, daß die zahlreichen Beobachtungen über ein solches Zusammentreffen am besten so zu erklären sind, daß beide Erkrankungen auf eine gemeinsame Wurzel zurückgehen. Beides seien Erkrankungen des höheren Alters, und bei beiden finden sich Achylie und ähnliche anatomische Veränderungen der Magenschleimhaut...." Diese anatomischen Gemeinsamkeiten sind nach JÄNKH (28), FEYRTER (16) und HESS (24) die chronisch-atrophische bzw. hypertrophische Gastritis, dadurch bedingte Regenerationsvorgänge und Epithelmetaplasien der Magenschleimhaut, die zu maligner Entartung bei entsprechender Disposition des Organismus führen sollen.

Diese Feststellungen schienen dem klinischen Eindruck bei Langzeitbeobachtungen an 321 Kranken mit perniziöser Anämie in Berlin zu widersprechen. Unsere Kranken befanden sich durchschnittlich 10 Jahre in klinischer Betreuung, ein Zeitraum, der nach KADE (32) zur Beurteilung der tatsächlichen Krebsgefährdung ausreicht. Wir fanden 23 Magencarcinome und 25 Carcinome anderer Lokalisation. Die Magencarcinome waren zu fast 75% nicht im Antrum-Pylorusteil des Magens entstanden, eine Befund der sich mit dem JAVORs (30) deckt. Während die Zahl unserer Magencarcinome die Hälfte aller aufgetretenen Carcinome ausmachte, traten in dem Patientengut (301 Patienten mit perniziöser Anämie) von VIDEBAEK und MOSBECH (37) in einem Kopenhagener Krankenhaus unter 21 Carcinomen 15 Magencarcinome auf. Auch diese Kranken waren durchschnittlich 10 Jahre beobachtet worden.

BAUER (1), (2) gibt die Gesamtsterblichkeit an Krebs in der Bundesrepublik Deutschland mit 19,2% (1960) an, davon sollen auf das Magencarcinom 23,9 bis 25% entfallen.

Es steht damit an der Spitze aller Carcinomerkrankungen. Bei den Berliner Perniziosakranken fanden wir in 48,0% aller Carcinome Magencarcinome. FREUDENBERG (18) hält diese rohen Ziffern der Krebssterblichkeit, nämlich die absoluten Zahlen der Krebstodesfälle bezogen auf die Einwohnerzahlen als Maß der tatsächlichen Krebsgefährdung, für unsinnig, weil die Krebssterblichkeit in höherem Alter sehr steil in Form einer Exponentialfunktion mit dem Alter als Exponenten zunimmt.

Wir glichen deshalb den unterschiedlichen Altersaufbau unserer Vergleichspopulationen mit Hilfe der "Methode der erwartungsmäßigen Ereignisse" aus. Weitere wesentliche Unterschiede in der Krebssterblichkeit der Bundesrepublik (189,2) und Westberlin (296,2) auf 100.000 Einwohner gleichen Alters und Geschlechts (1958), sind nach FREUDENBERG (18) durch die Einbeziehung von Ortsfremden und Verschiedenheiten in der Vollständigkeit der Diagnostik bedingt. Die Einbeziehung von Ortsfremden kann bei den beiden verglichenen Städten vernachlässigt werden, weil in Berlin durch die politischen Gegebenheiten nur Ortsansässige in den Kliniken zu erwarten sind und in Hamburg Ortsfremde anhand der Berichtskarten aus der Krebsstatistik ausgeschieden werden (21). Die Vollständigkeit der Diagnostik muß bei den Berliner Perniziosakranken höher veranschlagt werden als bei der Hamburger Bevölkerung. Bei klinisch dauernd kontrollierten Patienten, die viele Jahre lang beobachtet werden, werden Carcinome sicher häufiger erkannt, als bei Personen, die in unregelmäßigen Abständen einen Arzt aufsuchen.

Trotz aller oben angeführten Einschränkungen muß man unter den Berliner Perniziosapatienten eine statistische Häufung an Carcinomen mit dem Schwergewicht auf den Magencarcinomen feststellen (Tabellen 10 und 11). Selbst wenn man die 10mal höhere Krebssterblichkeit durch die unvollständige Diagnostik in der allgemeinen Bevölkerung erklären wollte, müßte das Verhältnis von Magencarcinomen zu anderen Carcinomen bezogen auf die Gesamt-

zahl der Carcinome den Erwartungen entsprechen, was nicht der Fall ist. In unserem Falle würde das bedeuten, daß 9 von 10 Hamburger Krebserkrankungen nicht erkannt werden, was sicher nicht den Tatsachen entspricht.

Nach der WHO-Statistik (53) (zit. bei SEGI und KURIHARA (47)) der Standardisierten Sterbeziffern für Magenkrebs der Jahre 1952 bis 1956 liegt die Bundesrepublik an 5. Stelle, Westberlin an 9., die USA an letzter Stelle in der Häufigkeit des Magenkrebses. Die Tatsache, daß das Magencarcinom an der Gesamtsterblichkeit der deutschen Bevölkerung einen so hohen Anteil hat und die Erfahrung, daß Kranke mit einer perniziösen Anämie etwas häufiger als andere an Magencarcinomen sterben, sollte dazu veranlassen, nach Methoden zu suchen, die einerseits eine frühzeitige Erkennung des Krebsleidens gestatten, andererseits aber nicht so aufwendig sind, daß sie eine erhebliche Mehrbelastung des Patienten und des klinischen Personals bedeuten und deshalb nicht durchführbar sind.

Die in letzter Zeit öfters geforderte halbjährliche roentgenologische Kontrolle des Magens bei bekannter perniziöser Anämie (HITCHCOCK (26/27)) möchten wir aus verschiedenen Gründen ablehnen: Sie bedeuten eine körperliche Belastung für den Kranken mit einer unnötig hohen Strahlenbelastung, abgesehen von den ziemlich hohen Kosten einer solchen Untersuchung. Zum anderen tritt das Magencarcinom bei perniziöser Anämie erst nach einer langen Krankheitsdauer (Tabellen 4 und 5) auf. Bei unseren Kranken vergingen im Durchschnitt 10 Jahre. Das würde bedeuten, wollte man obige Forderung verwirklichen, daß im Durchschnitt jeder Kranke mit perniziöser Anämie 20mal am Magen geroentgt wird, bevor man ein Carcinom entdecken kann. NORCROSS (39) weist darauf hin, daß bei seinen Perniziosakranken ein Magencarcinom sich nur dann roentgenologisch nachweisen ließ, wenn bereits eine klinische Symptomatik bestand. Auch HAFTER (20) hat durch seine Untersuchungen festgestellt, daß die Roentgenuntersuchung des Magens zur Früherkennung eines Carcinoms nicht geeignet ist. Er räumt zytologischen Studien den Vorrang in der Frühdiagnostik ein.

SCHADE (45) und PAPAGEORGIOU (41) haben mit der Methode der exfoliativen Zytologie der Magenschleimhaut durch eine Magenspülung die Früherkennung des Magencarcinoms in ihrem Patientengut deutlich verbessern können. Bei uns fehlen zur Zeit noch die erforderlichen Labors und geschulten Hilfskräfte für solche Untersuchungen in breitem Rahmen.

Gastroskopische Untersuchungen dienen der Früherfassung des Magencarcinoms ebenfalls nicht (OTTERJANN (40)). In der Magenschleimhaut lokalisierte Veränderungen, die nur die Oberfläche der Schleimhaut carcinomatös umgewandelt haben, sind durch die Magenspiegelung nicht zu erkennen. Außerdem lassen sich nicht alle Magenteile gleichmäßig übersehen. Insbesondere der bei perniziöser Anämie häufig als Carcinomsitz in Frage kommende Fundus entzieht sich zum großen Teil der Beurteilung.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Kranke mit perniziöser Anämie erkranken häufiger an einem Carcinom als gesunde Bevölkerungsgruppen, und besonders häufig ist das Carcinom am Magen zu erwarten. Am frühesten wird man ein beginnendes Carcinom erkennen, wenn man bei der Stellung der Diagnose "Perniziöse Anämie" den Kranken gründlich klinisch durchuntersucht und dann in regelmäßigen Abständen den Verlauf der Anämie und das Körpergewicht des Patienten kontrolliert. Kommt es ohne Änderung der gewohnten Vitamin B_{12}dosierung zur Entwicklung einer Anämie, die dann häufig hypochrom ist, zur Gewichtsabnahme und treten die typischen subjektiven Beschwerden auf, muß der Verdacht auf Magencarcinome auftauchen. Dann sollte ohne Zeitverlust der Stuhl des Patienten auf Blut, der Magen roentgenologisch und das Magenspülwasser zytologisch untersucht werden, um den Patienten gegebenenfalls einer Operation zuzuführen. Nach unseren Erfahrungen scheint allerdings bei den meist hochsitzenden Carcinomen die Operation die Überlebenszeit des Patienten nicht wesentlich zu verlängern. Daß durch noch so häufige Roentgenkontrollen die Früherkennung des Magenkrebses verbessert werden kann, erscheint fraglich. Ist nämlich ein Magencarcinom bei einer Kontrolle noch in der Oberfläche der Schleimhaut lokalisiert, dann ist

es auf dem Roentgenbild noch nicht zu erkennen. Bei der ein halbes Jahr später stattfindenden Kontrolle hat es sich aber bereits so weit ausgebreitet, daß es nicht mehr operabel ist.

V. Zusammenfassung

Nach Zusammenstellung der bereits im Schrifttum bekanntgewordenen Versuchsreihen wurden 321 Berliner Patienten mit perniziöser Anämie über 20 Jahre lang poliklinisch beobachtet und auf die Entstehung eines Carcinoms hin untersucht. Nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 10 Jahren entwickelten sich 23 Magencarcinome und 25 Carcinome anderer Lokalisation. Es waren bei 103 Gestorbenen alsoder Krebsbefall und insbesondere das Vorkommen von Magenkrebs vermehrt.

Diese Ergebnisse wurden nach der Methode der erwartungsmäßigen Ereignisse mit der Hamburger Krebsstatistik von 1957 verglichen. Dabei zeigte sich, daß unsere Berliner Patienten etwa 10mal häufiger an Krebs erkrankt waren als die Hamburger Bevölkerung.

Zur Früherfassung des Magencarcinoms wird der regelmäßigen internistischen Durchuntersuchung der Vorrang vor häufigen roentgenologischen Magenuntersuchungen gegeben.

VI. Literaturverzeichnis

(1) BAUER K.H.: Das Krebsproblem, 2.Auflage, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963), S.49-51

(2) BAUER K.H. und G. OTT: Über die Krebsgefährdung des heutigen Menschen. Mit besonderer Berücksichtigung der Bundesrepublik Deutschland, Materia Medica Nordmark XVII/7 (1965)

(3) BERNDT H. und H. GUMMEL: Das Magenkarzinom, II.Lokalisation, Morphologie, Prognose, Deutsches Gesundheitswesen XIX, 13 (1964)

(4) BÖTTNER H.: Magencarcinom bei perniziöser Anämie, Med.Klin.41, 571 (1946)

(5) BOLL I.: Beitrag zur oralen Behandlung der kompensierten perniziösen Anämie, Ä.Wo. 8, 1152 (1953)

(6) BOLL I.: Orale Kombinationstherapie der perniziösen Anämie mit Intrinsic-Faktor und Vitamin B_{12}, Ä.Wo 10, 138 (1955)

(7) BOLL I.: Orale Langzeitbehandlung der perniziösen Anämie mit Kombinationspräparaten aus Intrinsic-Faktor und Vitamin B_{12},Ä.Wo. 13, 930 (1958)

(8) BOLL I. und H.G. MEHL: ^{58}Co-markiertes Vitamin B_{12} zum Schilling-Test, Dtsch.Med.Wschr. 84, 789 (1959)

(9) BOURNE W.A.: Cancer of the stomach in Addison's anaemia, Brit.Med.J. I, 92 (1948)

(10) BROWN, zit. bei NORCROSS (39)

(11) CONNER und BIRKELAND zit. bei NORCROSS (39)

(12) DEMMLER K.: Todesursachen behandelter Perniziosapatienten, Med.Klin. 61, 577 (1966)

(13) DOEHRING P.C.: Carcinoma of the stomach associated with pernicious anemia, West.J.Surg. 62, 391 (1954)

(14) DOEHRING P.C. und G.B. EUSTERMAN: Association of pernicious anemia and carcinoma of the stomach, Arch.Surg. 45, 554 (1942)

(15) DOLL R.,P.PAYNE und J.WATERHOUSE: Cancer incidence in five continents- a technical report,Berlin-Heidelberg-New York (1966), S. 166-67, tables 27B/C

(16) FEYRTER R. und R. KLIMA: Über die Histopathologie der Magenschleimhautveränderungen bei der Anaemia perniciosa,Münch.med. Wschr. 94, 145 (1952)

(17) FREUDENBERG K.: Grundriß der medizinischen Statistik, Stuttgart (1962), S.124

(18) FREUDENBERG K.: Krebssterblichkeit in Nordrhein-Westfalen 1949-1951 nach Kreisen, Mitteilungsdienst d.Gesellsch.zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen e.V. 3, 1 (1963)

(19) GIFFIN und BOWLER: zit. bei NORCROSS (39)

(20) HAFTER E.: Zur Frühdiagnose des Magencarcinoms, Internist 4, 214 (1963)

(21) HAMBURG IN ZAHLEN: Methoden und erste Ergebnisse der Krebsstatistik in Hamburg, 4, 27 (1957)

(22) HEILMEYER L. und H. BEGEMANN: Handbuch der Inneren Medizin, 2. Band:Blut und Blutkrankheiten,4. Auflage Heidelberg-Göttingen (1951), S.249

(23) HELD J.W. und A.A. GOLDBLOOM: Carcinoma of the stomach in a cured case of Addison-Biermer's (pernicious) anemia, J.A.M.A. 108, 17 (1937)

(24) HESS R.: Early cancer of the stomach, Gastroenterologica 86, 356 (1956)

(25) HINCHEY P.R.: A review of fifteen years' experience with gastrectomy in a community hospital,II.Cancer,New Engl.J.Med.253, 226 (1955)

(26) HITCHCOCK C.R., W.A. SULLIVAN und O.H. WANGENSTEEN The value of achlorhydria as a screening test for gastric cancer Gastroenterology 29, 621 (1955)

(27) HITCHCOCK C.R., L.D. MACLEAN und W.A. SULLIVAN: The secretory and clinical aspects of achlorhydria and gastric atrophy as precursors of gastric cancer, J.Nat.Cancer Inst. 18, 795 (1957)

(28) JÄNKH G.: Perniziöse Anämie und Magenkarzinom, Inaug.Diss. Heidelberg (1948)

(29) JANKELSON I.R., C.W. McCLURE und H. FREEDBERG: Relation of atrophic gastric mucosa to carcinoma of the stomach in Addison's anaemia, Brit. Med.J. I, 92 (1943)

(30) JAVOR T.: Correlation between the acidity of the gastric juice and gastric cancer, Acta med.hung. XXI, 159 (1965)

(31) JENNER A.W.F.: Perniziöse Anämie und Magenkarzinom, acta med.scandinav. 102, 529 (1939)

(32) KADE H.: Die Notwendigkeit und Aufgabe der Perniziosa-Beratungsstellen für die Früherfassung des Magenkrebses, Med.Klin. 42, 571 (1947)

(33) KAPLAN H.S. und L.G. RIGLER: Pernicious anemia and carcinoma of stomach - autopsy studies concerning their interrelationship, Am.J.M.Sc. 209, 339 (1945)

(34) KONJETZNY G.E.: Der Magenkrebs, Stuttgart (1938), S.91

(35) MORAWITZ P. und G. DENECKE: Handbuch der Inneren Medizin (Blut und Blutkrankheiten), 2. Auflage Berlin (1926)

(36) MOSBECH J.: Pernicious anaemia and cancer of the stomach, acta med.scandinav. 148, 309 (1954)

(37) MOSBECH J. und A. VIDEBAEK: Mortality from and risk of gastric carcioma among patients with pernicious anaemia, Brit. Med.J. II, 390 (1950)

(38) MURPHY und HOWARD zit. bei NORCROSS (39)

(39) NORCROSS J.W., S.E. MONROE und B.G. GRIFFIN: The development of gastric carcinoma in pernicious anemia, Ann.Int.Med. 37, 338 (1952)

(40) OTTERJANN R.: Indikationen und Grenzen der Gastroskopie, Dtsch.med.Wschr. 91, 1045 (1966)

(41) PAPAGEORGIOU A.: Die Stellung der Zytologie in der Diagnostik des Bronchial- und Magenkarzinoms, Dtsch. Ärzteblatt 61, 121 (1964)

(42) RALBACH H.: Über die Entwicklung von Magenkrebs bei der perniziösen Anämie, Monatsschrift für Krebsbe - kämpfung 4, 201 (1936)

(43) RIGLER L.G. und H.S. KAPLAN: Pernicious anemia and tumors of the stomach, J.Nat.Cancer Inst. 7, 327 (1947)

(44) RINK zit. bei RAMBACH (42)

(45) SCHADE R.O.K.: Die zytologische Erfassung der Frühstadien des Magencarcinoms, Dtsch.med.Wschr. 91, 1651 (1966)

(46) SCHELL R.F., M.B. DOCKERTY und M.W. COMFORT: Carcinoma of the stomach associated with pernicious anemia, Surg.Gyn. and Obst. 98, 710 (1954)

(47) SEGI M. und M. KURIHARA: Geographische Krebsstudien. Ein Vergleich der standardisierten Sterbeziffern, Mitteilungsdienst d.Gesellsch.zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen e.V. 3, 69 (1963)

(48) STATE D., D. GAVISER, H.T. BRANNON und O.H. WANGENSTEEN: The stomach in pernicious anemia, J.A.M.A. 142, 1128 (1950)

(49) STRANDELL zit. nei NORCROSS (39)

(50) STRAUSS K.J.: Über das Magen-Carcinom, Langenbecks Arch.Klin.Chir. 285, 226 (1957)

(51) STREICHER H.J.: Perniziöse Anämie und Magencarcinom, Langenbecks Arch.Klin. Chir. 299, 423 (1962)

(52) VAN DER VELDEN R. Über Vorkommen und Mangel der freien Salzsäure im Magensaft bei Gastrektasis, Dtsch.Arch. Klin.Med. 23, 369 (1879)

(53) WHO-Statistik zit. bei SEGI (47)

(54) WILKINSON J.F.: Diseases associated with pernicious anaemia in a study of 370 cases, Quart.J.Med. 2, 281 (1933)

(55) WILKINSON J.F. Megalocytic anaemias, Lancet I, 336 (1949)

(56) ZAMCHECK N., E. GRABLE, A. LEY und L. NORMAN: Occurence of gastric cancer of patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital, New Engl.J.Med. 252, 1103 (1955)

An dieser Stelle möchte ich Frau Priv.Doz. Dr. med. Boll sehr herzlich für die Anleitung und die wertvolle Kritik während meiner Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Fuchs möchte ich für die Beratung bei der statistischen Bearbeitung und Herrn Professor Dr. med. Pribilla für die Überlassung der Krankenakten von 142 Patienten aus dem Krankenhaus Moabit danken.

Lebenslauf

Am 22. November 1941 wurde ich, Christiane Lange, in Deutsch-Eylau/Westpreußen als erste Tochter des damaligen Studiendirektors Dr. Kurt Lange und seiner Ehefrau Magda, geborene Peschke geboren. Nach der Flucht aus Westpreußen im Januar 1945 lebten wir zunächst in Berlin und siedelten im November 1946 nach Bünde/Westfalen über. Nach dem Besuch der Grundschule von 1948 bis 1952 trat ich Ostern 1952 in das Städtische Progymnasium für Mädchen in Bünde/Westfalen ein, das ich Ostern 1958 verließ.

Meine Familie zog in diesem Jahr nach Ludwigshafen/Rhein und dort legte ich am 1. März 1961 am Städtischen Mädchengymnasium die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1961 begann ich an der Universität Freiburg mit dem Medizinstudium, legte dort am 11.4. 1962 das Vorphysikum ab und studierte seit dem 3. Semester an der Universität Erlangen. Nach Bestehen des Physikums am 31.10.1963 immatrikulierte ich mich für das erste klinische Semester in Heidelberg und wechselte zum Sommersemester 1964 erneut den Studienort. Meine Wahl fiel auf Berlin. Nach dem 3. klinischen Semester war ich für ein halbes Jahr beurlaubt und famulierte während dieser Zeit in Cleveland, Ohio USA. Nach dem 6. klinischen Semester bestand ich am 29.9.1967 an der Freien Universität Berlin das Medizinische Staatsexamen.

Seit dem 1.11.1967 bin ich im Jüdischen Krankenhaus Berlin als Medizinalassistentin auf der Inneren Abteilung beschäftigt.

Fred Höpfner · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885